МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата Минизистон® 20 фем

Регистрационный номер П N015426/01

Торговое наименование

Минизистон® 20 фем

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование

Левоноргестрел+Этинилэстрадиол

Лекарственная форма

Таблетки покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка покрытая оболочкой содержит:

активные компоненты: этинилэстрадиол 0,020 мг, левоноргестрел 0,100 мг, *вспомогательные компоненты*: лактозы моногидрат 35,190 мг, крахмал кукурузный 9,900 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 6,600 мг, повидон 25 тыс 2,750 мг, магния стеарат 0,440 мг, сахароза 19,374 мг, повидон 700 тыс. 0,190 мг, макрогол 6000 2,148 мг, кальция карбонат 8,607 мг, тальк 4,198 мг, глицерол 85% 0,137 мг, титана диоксид 0,274 мг, краситель железа оксид желтый 0,014 мг, краситель железа оксид красный 0,008 мг, воск горный гликолевый 0,050 мг.

Описание

Таблетки покрытые оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген)

Код АТХ

G03AA

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Минизистон® 20 фем – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение вязкости цервикального секрета, в результате чего он становится непроницаемым для сперматозоидов.

Помимо защиты от беременности, КОК имеют ряд положительных свойств, которые, наряду с отрицательными свойствами (см. разделы «*Особые указания*», «*Побочное действие*») следует учитывать при принятии решения о выборе метода контрацепции. У женщин, принимающих КОК, цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск развития железодефицитной анемии. Помимо этого есть данные о снижении риска развития рака эндометрия и рака яичников. Кроме того, для КОК с более высокой дозой (0,05 мг этинилэстрадиола) было показано снижение частоты кист яичников, воспалительных заболеваний органов малого таза, доброкачественных заболеваний молочной железы и внематочной беременности. Не подтверждено, относится ли это также и к низкодозированным КОК.

Фармакокинетика

Левоноргестрел

Абсорбция

После перорального приема левоноргестрел быстро и полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь максимальная концентрация левоноргестрела в плазме крови, равная около 2,3 нг/мл, достигается примерно через 1,3 часа. Биодоступность левоноргестрела после перорального приема почти полная.

Распределение

Левоноргестрел связывается с альбумином плазмы крови и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В свободном виде находится лишь 1,1% от общей концентрации в плазме крови; примерно 65% - специфически связано с ГСПГ и около 34% - неспецифически связано с альбумином. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение концентрации ГСПГ влияет на процентный объем левоноргестрела, связанный

с белками плазмы, причем фракция, связанная с ГСПГ, увеличивается, а фракция, связанная с альбумином, уменьшается. Средний кажущийся объем распределения составляет 129 л.

Метаболизм

Левоноргестрел полностью метаболизируется. Основными метаболитами в плазме являются неконъюгированные и конъюгированные формы 3α,5β-тетрагидролевоногестрела. Основываясь на исследованиях *in vitro* и *in vivo*, CYP3A4 является основным ферментом, участвующим в метаболизме левоноргестрела. Клиренс из плазмы составляет примерно 1,0 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация левоноргестрела в плазме крови подвергается двухфазному снижению. Период полувыведения в терминальную фазу составляет около 25 часов.

Левоноргестрел выводится в виде метаболитов почками и через кишечник в соотношении примерно 1:1. Период полувыведения составляет около суток.

Равновесная концентрация.

В результате ежедневного приема препарата концентрация вещества в плазме крови увеличивается примерно в 3 раза, а равновесная концентрация достигается во второй половине курса. На фармакокинетику левоноргестрела оказывает влияние концентрация ГСПГ, которая при применении левоноргестрела вместе с этинилэстрадиолом возрастает примерно в 1,5–1,6 раз. При равновесной концентрации объем распределения и скорость клиренса сокращаются, соответственно, до 0,7 мл/мин/кг и 100 л.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови, равная примерно 50 пг/мл, достигается через 1-2 часа. Во время всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол в значительной степени метаболизируется, в результате чего его средняя биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% (индивидуальные различия в пределах 20-65%).

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98%), хотя и неспецифично, связывается с альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ. Кажущийся объем распределения этинилэстрадиола равен 2,8–8,6 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой тонкой кишки, так и в печени. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксилирование. При этом образуется большое число различных гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуронидами и сульфатом. Клиренс из плазмы крови составляет 2,3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер: первая фаза характеризуется периодом полувыведения около 1 часа, вторая - 10-20 часов. В неизмененном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6 с периодом полувыведения около 24 ч.

Равновесная концентрация

В результате ежедневного перорального приема препарата Минизистон® 20 фем концентрация этинилэстрадиола в плазме увеличивается примерно в 2 раза. Учитывая изменчивый период полувыведения в терминальной фазе и ежедневный пероральный прием, равновесная концентрация этинилэстрадиола в плазме крови будет достигаться через одну неделю.

Показания к применению

Пероральная контрацепция

Противопоказания

Применение препарата Минизистон® 20 фем противопоказано при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются на фоне его приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, инсульт);
- состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие высокого риска артериальной тромбоэмболии ввиду наличия множественных факторов риска (см. раздел «Особые указания») или наличие одного серьезного фактора риска из представленных ниже:

  - тяжелая артериальная гипертензия;

  - тяжелая дислипопротеинемия;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени) в настоящее время или в анамнезе;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ препарата Минизистон® 20 фем;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, включая адекватно контролируемую артериальную гипертензию, мигрень, пороки клапанов сердца, включая неосложненные пороки клапанов сердца, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовый период.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Прием препарата Минизистон® 20 фем противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Если беременность выявляется во время приема препарата Минизистон® 20 фем, прием препарата следует немедленно прекратить. Однако многочисленные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности, или тератогенного

действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому применение КОК противопоказано в период грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может проникать в грудное молоко.

Способ применения и дозы

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года применения контрацептива) составляет менее 1. При неправильном применении таблеток, в том числе при пропуске таблеток, индекс Перля может возрастать.

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. В упаковке каждая таблетка маркируется днем недели, в который она должна быть принята. Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме, во время которого обычно развивается кровотечение «отмены». Кровотечение, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. После 7-дневного перерыва (на 8-й день) следует начать прием таблеток из следующей упаковки, даже если кровотечение еще не прекратилось. Это означает, что новая упаковка будет начинаться в один и тот же день недели, и что каждый месяц кровотечение «отмены» наступит примерно в один и тот же день недели.

Как начать прием препарата Минизистон® 20 фем

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием препарата Минизистон® 20 фем начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Допускается начинать прием на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

При переходе с других комбинированных гормональных контрацептивов (КОК, вагинального кольца, трансдермального пластыря)

Предпочтительно начать прием препарата Минизистон® 20 фем на следующий день после приема последней гормонсодержащей таблетки принимаемого контрацептива (т.е. без перерыва в приеме), но не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря предпочтительно начать прием препарата Минизистон® 20 фем в день удаления кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантат) или с высвобождающей гестаген внутриматочной системы (ВМС)

Женщина может перейти с «мини-пили» на Минизистон® 20 фем в любой день (без перерыва), с имплантата или ВМС с гестагеном - в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в первом триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацептивной защите.

После родов или аборта во втором триместре беременности

Рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если имел место половой контакт, до начала приема препарата Минизистон® 20 фем должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило **менее 12 часов**, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая принимается в обычное время.

101701

Если опоздание в приеме таблеток составило **более 12 часов**, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуется для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно могут быть даны следующие советы, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов.

- Первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе они к перерыву в приеме активных веществ, тем больше вероятность беременности.

- Вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

- Третья неделя приема препарата

Риск снижения надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток.

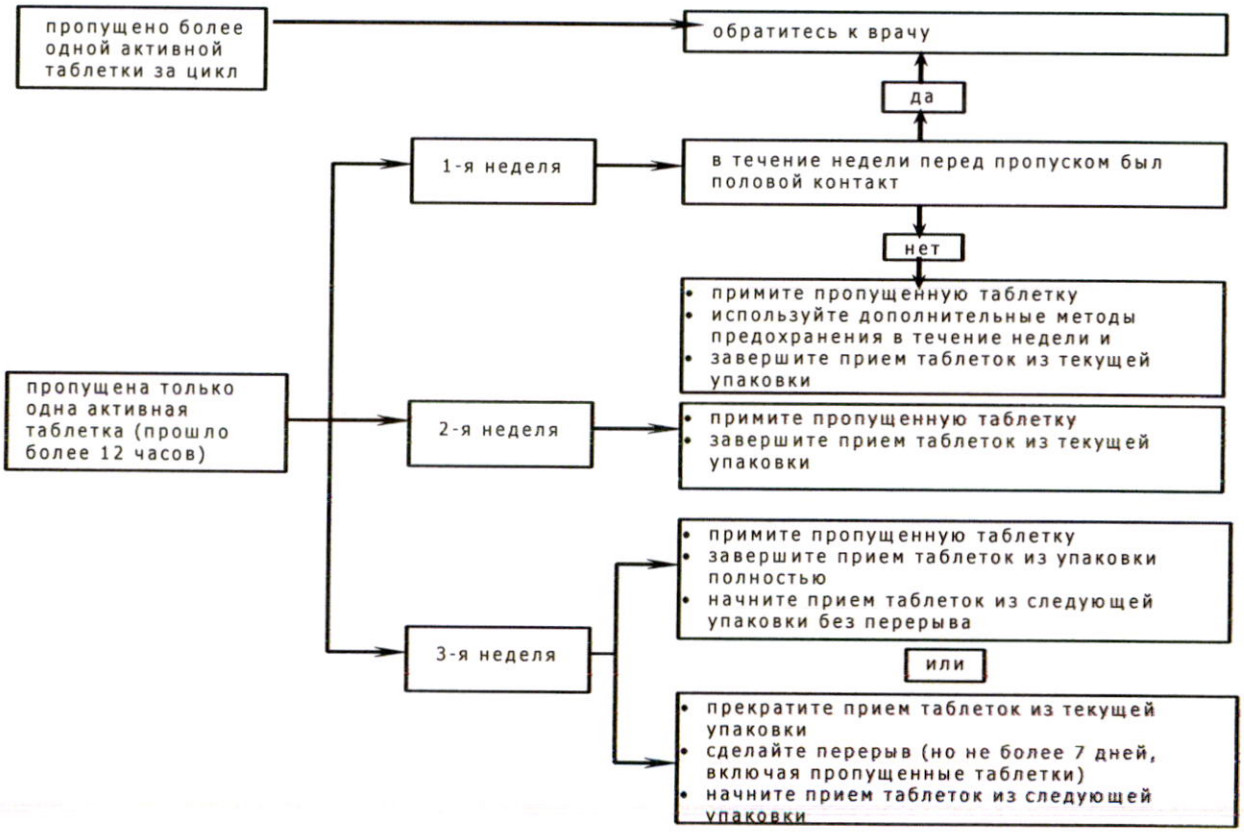
Женщина должна строго придерживаться одной из двух представленных ниже схем. При этом если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае женщине рекомендуется использовать

первую из предложенных схем и дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Таблетки из следующей упаковки следует начать принимать сразу же (то есть без перерыва между упаковками). Кровотечение «отмены» маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 дней, включая день пропуска таблеток, и затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме таблеток у нее нет кровотечения «отмены», необходимо исключить беременность.



101701

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

Если у женщины была рвота или диарея в пределах 4 часов после приема таблетки, всасывание может быть неполным и должны быть приняты дополнительные контрацептивные меры. В этом случае следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток.

Если женщина не желает изменять свой обычный график приема таблеток, следует взять таблетку из новой упаковки.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщина должна продолжить прием таблеток из новой упаковки препарата Минизистон® 20 фем сразу после того, как приняты все таблетки из предыдущей упаковки, без перерыва в приеме. Таблетки можно принимать так долго, как желает женщина (до тех пор, пока не закончатся таблетки из новой упаковки). На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться «мажущие» выделения или «прорывные» маточные кровотечения. Возобновить прием препарата Минизистон® 20 фем из новой упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения «отмены», и в дальнейшем, будут «мажущие» выделения и «прорывные» кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Дополнительная информация для отдельных групп пациенток

Дети и подростки

Препарат Минизистон® 20 фем показан только после наступления менархе.

Пациентки пожилого возраста

Неприменимо. Препарат Минизистон® 20 фем не показан после наступления менопаузы.

Пациентки с нарушениями функции печени

Препарат Минизистон® 20 фем противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. раздел «Противопоказания»).

101701

Пациентки с нарушениями функции почек

Препарат Минизистон® 20 фем специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями для препарата Минизистон® 20 фем являются тошнота, боли в животе, увеличение веса, головная боль, подавленное настроение, изменение настроения, боли в груди, болезненность груди. Они наблюдались у ≥1% пациенток.

Серьезные побочные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболии.

При приеме препарата Минизистон® 20 фем, как и других КОК, могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения, и другие нежелательные эффекты, связь которых с приёмом препаратов не подтверждена, но и не опровергнута.*

Система органов (MedDRA)	Часто (≥1/100 - <1/10)	Нечасто (≥1/1000 - <1/100)	Редко (≥1/10000 - <1/1000)
Нарушения со стороны органа зрения			непереносимость контактных линз
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствитель-ность
Общие расстройства	увеличение массы тела		снижение массы тела
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		задержка жидкости	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	мигрень	
Нарушения психики	снижение	снижение либидо	повышение либидо

101701

	настроения, перепады настроения		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	болезненность молочных желез, нагрубание молочных желез	гипертрофия молочных желез	вагинальные выделения, выделения из молочных желез
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница	узловатая эритема, многоформная эритема
Нарушения со стороны сосудов			венозные и артериальные тромбоэмболии**

* Указан наиболее подходящий термин MedDRA (версия 12.0) для описания определенной негативной реакции. Синонимы или связанные заболевания не перечислены, но их следует также принимать во внимание.
** Расчетная частота из эпидемиологических исследований, включающих группу КОК.
«Венозные и артериальные тромбоэмболии» обобщают следующие медицинские явления: периферическая окклюзия глубоких вен, тромбоз и тромбоэмболия/легочная сосудистая окклюзия, тромбоз, тромбоэмболия и инфаркт /инфаркт миокарда /церебральный инфаркт и инсульт, не указанный как геморрагический.

Описание отдельных побочных реакций

Побочные реакции с очень низкой частотой или с отсроченным развитием симптомов, которые считаются связанными с группой КОК, перечислены ниже (см. разделы «Противопоказания»; «Особые указания »).

Опухоли

- Частота диагностики рака молочной железы очень незначительно увеличена среди пользователей КОК. Так как рак молочной железы редко встречается у женщин в возрасте до 40 лет, превышение частоты несущественно по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Причинная связь с применением КОК неизвестна.
- Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Прочие состояния

- женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск развития панкреатита при применении КОК);

101701

- артериальная гипертензия;
- возникновение или обострение явлений, связи которых с применением КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; желчнокаменная болезнь; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; малая хорея; гестационный герпес; потеря слуха, связанная с отосклерозом;
- у женщин с наследственным ангионевротичеким отеком прием экзогенных эстрогенов может вызывать или усиливать симптомы ангионевротического отека;
- нарушения функции печени;
- изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;
- болезнь Крона, язвенный колит;
- хлоазма.

Взаимодействия

«Прорывные» кровотечения и/или снижение контрацептивной эффективности может быть результатом взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с пероральными контрацептивами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, кровотечения из влагалища. Последние могли обнаруживаться у девочек, не достигших возраста менархе, в случае приема препарата по неосторожности.

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на препарат Минизистон® 20 фем

Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, в результате чего может увеличиваться клиренс половых гормонов, что, в свою очередь, может приводить к «прорывным» маточным кровотечениям и/или снижению контрацептивного эффекта.

Индукция микросомальных ферментов печени может наблюдаться уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени обычно

наблюдается в течение нескольких недель. После отмены препарата индукция микросомальных ферментов печени может продолжаться около 4 недель.

Женщинам, получающим лечение такими препаратами, следует временно использовать барьерный метод в дополнение к КОК или выбрать другой метод контрацепции. Барьерный метод следует использовать в течение всего периода терапии препаратом-индуктором микросомальных ферментов печени и в течение 28 дней после его отмены. Если применение препарата-индуктора микросомальных ферментов печени продолжается после приема последней таблетки препарата Минизистон® 20 фем из текущей упаковки, следует начать прием таблеток из новой упаковки без обычного перерыва в приеме таблеток. Непрерывный прием препарата Минизистон® 20 фем также должен быть продолжен в течение 28 дней после отмены приема препарата-индуктора микросомальных ферментов.

Пониженное всасывание: лекарственные вещества, увеличивающие двигательную активность желудочно-кишечного тракта, например, метоклопрамид, могут снижать всасывание гормонов.

Вещества, повышающие клиренс КОК (снижение эффективности КОК с помощью индукции ферментов)

Фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и продукты, содержащие зверобой продырявленный.

Вещества с различным влиянием на клиренс КОК

Многие ингибиторы протеазы ВИЧ/гепатита С и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут увеличивать или уменьшать концентрацию в плазме крови эстрогена или прогестина. Эти изменения могут быть клинически значимыми в некоторых случаях.

Вещества, снижающие клиренс КОК (ингибиторы ферментов)

Сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4, такие как противогрибковые препараты азоловой группы (например, итраконазол, вориконазол, флуконазол), верапамил, макролиды (например, кларитромицин, эритромицин), дилтиазем и грейпфрутовый сок могут привести к увеличению концентрации эстрогена или прогестина, или обоих гормонов в плазме крови.

101701

Для доз эторикоксиба от 60 до 120 мг/сут было показано увеличение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови в 1,4-1,6 раза соответственно при одновременном приеме с комбинированным гормональным контрацептивом, содержащим 0,035 мг этинилэстрадиола.

Влияние КОК на другие лекарственные средства

Тролеандомицин может увеличивать риск развития внутрипеченочного холестаза при одновременном приеме с КОК.

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм некоторых других лекарственных средств, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

In vitro этинилэстрадиол является обратимым ингибитором CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, а также ингибитором механизма, основанного на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2. В ходе клинических исследований введение гормонального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, не приводило к какому-либо увеличению или вызывало только слабое увеличение концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови (например, мидазолама), а концентрации CYP1A2 субстратов в плазме крови повышались слабо (например, теофиллина) или умеренно (например, мелатонина и тизанидина).

Фармакодинамические взаимодействия

Совместное применение этинилэстрадиолсодержащих препаратов и ПППД, содержащих омбитасвир, паритапревир, дазабувир или их комбинацию, продемонстрировало ассоциацию с повышением концентрации АлАТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы у здоровых и инфицированных вирусом гепатита С женщин.

Особые указания

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КОК, в том числе и препарата Минизистон® 20 фем, в каждом индивидуальном случае и обсудить их с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих

состояний, заболеваний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться с лечащим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

- *Заболевания сердечно-сосудистой системы*

Пострегистрационные исследования безопасности (PASS) показали, что частота диагностики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) варьирует в пределах 7-10 на 10000 женщино-лет при низкой дозе эстрогена (<50 мкг этинилэстрадиола) у женщин, принимающих КОК. Самые последние данные свидетельствуют о том, что частота диагностики ВТЭ составляет приблизительно 4 на 10000 женщино-лет у небеременных женщин, не принимающих КОК, и колеблется в пределах от 20 до 30 на 10 000 беременных женщин или женщин после родов.

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приёме КОК. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск ВТЭ наиболее высок в течение первого года приема КОК. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК или возобновления использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного когортного исследования с участием 3 групп пациенток показывают, что этот повышенный риск существует в течение первых 3 месяцев приема КОК или возобновления приема после перерыва в 4 недели и более.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (< 50 мкг этинилэстрадиола) в два-три раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

ВТЭ может угрожать жизни пациента или привести к летальному исходу (в 1-2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ или ТЭЛА, может произойти при применении любых КОК.

Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки глаза.

Симптомы ТГВ: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены, боль или дискомфорт только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение

температуры, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в том числе с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других менее тяжелых заболеваний (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, руки или нижней конечности, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, «острый живот».

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

У женщин с сочетанием нескольких факторов риска или высокой выраженностью одного из них следует рассматривать возможность их взаимоусиления. В подобных случаях степень повышения риска может оказаться более высокой, чем при простом суммировании факторов. КОК не следует назначать, в случае если потенциальный риск превышает ожидаемую пользу (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии, а также инсульта повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем возрастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- отягощенного семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в возрасте менее 50 лет); в случае наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КОК;
- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- пороков клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих случаях следует прекратить применение препарата (в случае планируемой операции, по крайней мере за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Временная иммобилизация (например, авиаперелет длительностью более 4 часов) может также являться фактором риска развития венозной тромбоэмболии, особенно при наличии других факторов риска.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Необходимо учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде (см. разделы «*Фармакодинамика*»).

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения КОК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) является основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

101701

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза.

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые использовали КОК (относительный риск 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска развития рака молочной железы (РМЖ) может быть связано с биологическим действием КОК, более ранней диагностикой РМЖ У женщин, когда-либо использовавших КОК, выявляются более ранние стадии РМЖ, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в еще более редких случаях злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Злокачественные опухоли могут угрожать жизни пациента или приводить к смертельному исходу.

- *Другие состояния*

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Хотя небольшое повышение артериального давления было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее,

101701

если во время приема КОК развивается стойкое клинически значимое повышение артериального давления, следует отменить прием КОК и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КОК может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения артериального давления.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: холестатическая желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи ухудшения течения эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека прием эстрогенов может вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены КОК до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КОК.

Хотя КОК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, как правило коррекция режима дозирования гипогликемических препаратов у пациенток с сахарным диабетом, использующих низкодозированные КОК (<0,05 мг этинилэстрадиола), не требуется. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КОК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Лабораторные тесты

Прием КОК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, содержание транспортных белков в плазме (например, кортикостероид-связывающего глобулина), фракции липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Снижение эффективности

Эффективность КОК препаратов может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при желудочно-кишечных расстройствах (рвоте и диарее) или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструальноподобного цикла

На фоне приема КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения («мажущие» кровянистые выделения или «прорывные» кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение «отмены». Если КОК принимались согласно указаниям и во время приема таблеток не было диареи или рвоты, беременность маловероятна. Тем не менее, если до этого КОК принимались нерегулярно, или если отсутствуют подряд два кровотечения «отмены», до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением приема препарата Минизистон® 20 фем следует подробно ознакомиться с анамнезом женщины, в том числе семейным, и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей женщины (но не реже чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение артериального давления, оценку состояния молочных желез, брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

Следует предупредить женщину, что препарат Минизистон® 20 фем не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем!

Состояния, требующие консультации врача:

- какие-либо изменения в состоянии здоровья, особенно возникновение состояний, перечисленных в разделах «Противопоказания» и «Применение с осторожностью»;
- локальное уплотнение в молочной железе;
- одновременный прием других лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- если ожидается длительная иммобилизация (например, на нижнюю конечность наложен гипс), планируется госпитализация или операция (по крайней мере, за 4 недели до предполагаемой операции);
- необычно сильное кровотечение из влагалища;
- пропущена таблетка в первую неделю приёма упаковки и был половой контакт за семь или менее дней до этого;
- рвота или диарея;
- отсутствие очередного менструальноподобного кровотечения два раза подряд или подозрение на беременность (не следует начинать приём таблеток из следующей упаковки до консультации с врачом).

Следует прекратить прием таблеток и немедленно проконсультироваться с врачом, если имеются возможные признаки тромбоза: впервые возникшие необычный кашель, необычно сильная боль за грудиной, отдающая в левую руку, неожиданно возникшая одышка, необычная, сильная или длительная головная боль или приступ мигрени, частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах, нечленораздельная речь, внезапные изменения слуха, обоняния или вкуса, головокружение или обморочное состояние, слабость или потеря чувствительности.

Влияние на способность управлять автомобилем и техникой

Не выявлено.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой, 100 мкг + 20 мкг (Левоноргестрел+Этинилэстрадиол).

По 21 таблетке в блистер из ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

101701

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

Производитель

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Деберайнерштрассе 20, D-99427 Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Dobereinerstrasse 20, D-99427 Weimar, Germany

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayer.ru

Руководитель по управлению
регуляторной политикой

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БАЙЕР» * ОГРН 1027739373903 * МОСКВА *
АО «БАЙЕР»
АО BAYER

Сычева Е.И.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4
ФГБУ ЦМЭСМП